
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ÉPITHÉLIOMA COLLOÏDE DU SEIN

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 22 Juillet 1933

POUR OBTENIR LE TITRE DE
Docteur de l'Université de Nancy
(MENTION MÉDECINE)

PAR

M^{lle} GRANTCHAROVA Marie-G.-Vasileva

Née à Sofia (Bulgarie), le 8 Septembre 1906

Examineurs de la Thèse :	{	MM. HOCHÉ, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Juges.</i>
		FROELICH, professeur,		
		MICHEL, professeur,		
		BINET, agrégé.		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE GRANDVILLE
10, RUE DE MALZÉVILLE

1933

**Contribution à l'Étude
de l'Épithélioma colloïde du sein**

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ÉPITHÉLIOMA COLLOÏDE DU SEIN

—:o:—

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 22 Juillet 1933

POUR OBTENIR LE TITRE DE

Docteur de l'Université de Nancy

(MENTION MÉDECINE)

PAR

M^{lle} GRANTCHAROVA Marie-G.-Vasileva

Née à Sofia (Bulgarie), le 8 Septembre 1906

Examineurs de la Thèse :	{	MM. HOCHE, professeur, Président.	{	<i>Juges.</i>
		FROELICH, professeur,		
		MICHEL, professeur,		
		BINET, agrégé.		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties
de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE GRANDVILLE
10, RUE DE MALZÉVILLE

—
1933

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\otimes$.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, $\star$, I $\otimes$;

WEISS, O $\star$, I $\otimes$; BOUIN, O $\star$, I $\otimes$; ANCEL, $\star$, I $\otimes$;
GARNIER, $\star$, I $\otimes$; MACÉ, $\star$, I $\otimes$; P. PARISOT, O $\star$, I $\otimes$.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O $\star$, I $\otimes$.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O $\star$, I $\otimes$.
Physique	M. DUFOUR, $\star$, I $\otimes$.
Clinique des malad. syphil. et cutanées	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\otimes$.
Clin. de chir. infantile et d'orthopéd.	M. R. FRÉLICH, $\star$, I $\otimes$.
Physiologie	M. M. LAMBERT, $\star$, I $\otimes$.
Clinique obstétricale et Accouchem.	M. A. FRUHNSHOLZ, O $\star$, I $\otimes$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, $\star$, I $\otimes$.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O $\star$, I $\otimes$.
Histologie	M. R. COLLIN, $\star$, I $\otimes$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, $\star$, I $\otimes$.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I $\otimes$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\otimes$.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I $\otimes$.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, $\star$, I $\otimes$.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, O $\star$, I $\otimes$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\otimes$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, A $\otimes$.
Hydrologie	M. SANTENOISE, $\star$, $\otimes$.
Clinique des maladies des enfants....	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\otimes$.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\otimes$.
Histoire naturelle et parasitologie ...	M. G. THIRY, $\star$, I $\otimes$.

Chargés de Cours complémentaires :

Enseig. social de la tuberculose (1) ..	M. J. PARISOT, O $\star$, I $\otimes$, professeur.
Clinique des malad. tuberculeuses (1).	M. M. PERRIN, $\star$, I $\otimes$, professeur.
Pharmacologie	M. M. PERRIN, $\star$, I $\otimes$, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses..	M. P. SIMONIN, I $\otimes$, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I $\otimes$, agrégé.
Clin. gynécolog. et Patholog. externe.	M. A. BINET, $\star$, I $\otimes$, agrégé.
Pro-pédeutique chirurgicale	M. GUILLEMIN, A $\otimes$, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses..	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\otimes$, profes.
Cours d'embryologie et d'histologie..	M. WATRIN, $\star$, I $\otimes$, agrégé.
Médecine opératoire	M. M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\otimes$, agrégé.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, $\star$, I $\otimes$, agrégé.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB, $\star$, I $\otimes$, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, $\star$, A $\otimes$, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A $\otimes$, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. MUTEL, $\star$, I $\otimes$, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, $\star$, A $\otimes$, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Education physique	M. L. MERKLEN, A $\otimes$, docteur.
Clinique neurologique	M. MICHON, docteur.

Agrégés en exercice :

M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\otimes$.	M. GUILLEMIN, A $\otimes$.
M. LAMY, $\star$, I $\otimes$.	M. ABEL, $\star$, I $\otimes$.
M. MUTEL, $\star$, I $\otimes$.	M. DROUET, A $\otimes$.
M. WATRIN, $\star$, I $\otimes$.	M. P. SIMONIN, I $\otimes$.
M. VERMELIN, $\star$, A $\otimes$.	M. BINET, $\star$, I $\otimes$.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, $\star$, I $\otimes$; S. RÉMY, I $\otimes$; BUSQUET, I $\otimes$.
L. JOB, $\star$, I $\otimes$. M. FAIRISSE, I $\otimes$

M. TRIBOLET, I $\otimes$, Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR NEVENA

A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma reconnais-
sance infinie pour son inlassable dévoue-
ment.*

A VANIA

A MES SŒURS

A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur HOCHÉ
Professeur d'Anatomie Pathologique
Officier de la Légion d'honneur

A MES JUGES

M. le Professeur FROELICH
Professeur de clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie
Chevalier de la Légion d'honneur

M. le Professeur G. MICHEL
Professeur de clinique chirurgicale
Chevalier de la Légion d'honneur

M. le Professeur agrégé BINET
Chargé des cours de pathologie externe
et de clinique gynécologique
Chevalier de la Légion d'honneur

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX

AVANT-PROPOS

Arrivée à la fin de nos études, la tradition nous impose un travail qui nous permet de pouvoir exprimer nos sentiments de profond respect et sincère hommage à tous ceux qui nous ont aidée et manifesté de la sympathie.

Cette solennité qui marque notre entrée dans la vie sociale nous touche profondément. La joie de voir nos études couronnées de succès nous aide à regarder l'avenir avec confiance. Nous sommes appelée à connaître beaucoup de misères humaines, pour le soulagement desquelles nous acceptons le lourd fardeau d'abnégation et de responsabilité quotidienne.

Notre conscience sera mise à l'épreuve plus d'une fois. Nous n'avons pas le droit de fléchir, de nous lasser ou d'abandonner.

Nous pensons avec mélancolie aux souvenirs que nous fait revivre la plus belle époque de notre jeunesse et nous laissons tomber une larme de regret en quittant la faculté.

Que ce petit ouvrage soit le témoignage de gratitude envers nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Nancy, auxquels nous ne cesserons jamais de penser avec reconnaissance.

Nous prions M. le Professeur Hoche de trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en présidant cette thèse et pour son aide bienveillante au cours de l'élaboration de cet ouvrage.

Nous exprimons ici nos sentiments de profonde gratitude à M. le Professeur Frœlich, dont l'enseignement si précis et si clair nous servira de base solide dans notre future pratique médicale.

Que M. le Professeur Michel reçoive ici l'hommage de notre plus vive reconnaissance pour ses attrayantes et intéressantes leçons de chirurgie.

Nous remercions M. le Professeur Binet qui nous a inspiré cette thèse et qui nous a donné des précieuses indications.

Enfin, nous conserverons toujours un souvenir agréable de nos camarades de la Faculté en la compagnie desquels nous avons passé six années d'études.

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses variétés de cancers de la glande mammaire, il y a une forme glandulaire secrétante que les anatomo-pathologistes appellent épithélioma-colloïde du sein.

Le caractère dominant de ces tumeurs est la présence d'une substance muqueuse colorée par le mucicarmin qui ne se collecte pas dans les conduits glandulaires pour être évacuée, mais s'accumule autour des cellules épithéliales et dans le tissu conjonctif qui finit par être complètement envahi. La substance colloïde s'infiltré partout et augmente de volume au détriment des autres tissus.

Dans leurs descriptions, presque tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que dans le cancer colloïde, l'épithélium et le stroma-conjonctif, présentent tous les deux une transformation muqueuse anormale, ce qui différencie ces tumeurs des adéno-myxomes et des épithéliomas myxomateux, où seul le tissu conjonctif subit la dégénérescence muqueuse (Baumgartner).

Mais là où les opinions divergent, c'est sur l'interprétation de cette substance mucoïde.

Les hypothèses pathogéniques sont aussi nombreuses que variées, mais d'une manière générale, peuvent être rangées sous deux chefs d'après les différents auteurs :

En premier lieu, il y a ceux qui, comme Cornil, Billroth, Zimmermann, Kauffmann, Schmittmann, Ribert, Aschoff, Gayard, etc., pensent que la dégénérescence atteint d'abord l'épithélium et que le mucus ainsi formé ou secrété se décharge dans le tissu conjonctif qui subit ensuite une dégénérescence ou une fonte muqueuse.

La deuxième opinion, dont le plus grand défenseur est Lange, encore très soutenue, fixe l'origine du mucus dans la dégénérescence du stroma.

Mais de nouvelles conceptions sur l'inversion de la polarité, la double polarité, sur la métaplasie endocrinienne des épithéliums (Masson) et la notion de l'existence d'une sécrétion muqueuse normale de la cellule épithéliale du sein (Sotero-del-Rio) indépendamment de toute dégénérescence pathologique, semblent donner une interprétation plus satisfaisante sur l'origine de la substance colloïde.

Considérée comme une tumeur de faible malignité par l'unanimité des auteurs, la connaissance et le diagnostic de cette variété à évolution très lente et en métastases tardives, présentent un grand intérêt au point de vue pronostic.

Dans la littérature médicale, nous avons trouvé de nombreux articles sur le cancer colloïde du sein, mais il manquait un ouvrage d'ensemble.

Chargée par M. le Professeur Binet, avec l'aide bien-

veillante de notre très estimé maître, M. le Professeur Hoche, nous avons entrepris l'élaboration de ce travail de synthèse.

Nous nous tiendrons strictement dans le cadre de la question, sans répéter ce qui est commun aux tumeurs de la glande mammaire en général, qui sont si bien exposées dans le remarquable traité de Delbet et Mendaro sur les cancers du sein.

ÉTIOLOGIE

FRÉQUENCE

A l'encontre du cancer colloïde du tube digestif, la tumeur colloïde de la glande mammaire est une forme très rare.

Lange, qui a fait 13 statistiques sur le cancer du sein avec un ensemble de 1.814 cas, ne trouve que 17 cancers colloïdes, ce qui correspond à un pourcentage de 0,93.

Sontag, sur 316 cas de cancer du sein étudiés à l'Institut Pathologique de Munich entre 1887 et 1893 ne signale que 3 cas.

Malherbe de Nantes et son élève Brindejonc ne trouvèrent que 7 cas sur 326 tumeurs du sein étudiées en 14 ans.

Simounds ne rencontre que 4 épithéliomas colloïdes sur 1.200 observations de cancer de la glande mammaire.

Rosenstein ne trouve qu'un seul cancer colloïde du sein sur 162 cas étudiés à la clinique chirurgicale de Koenigsberg entre 1896 et 1900.

Gaabe, dans une statistique élaborée avec beaucoup de soins trouve 49 cancers colloïdes sur 2.944 tumeurs

du sein, il y a donc un pourcentage de 1,66, presque le double de celui de Lange.

Stanichew décrit 3 cas en 14 ans à la clinique chirurgicale de Munich.

Delbet, sur 253 cas épithéliomas-mammaires n'en a rencontré que 4, ce qui se rapproche de la statistique de Gaabe.

SEXE

En ce qui concerne le sexe, il n'y a pas de statistiques très précises, en raison même de la rareté de cette forme. Les écarts entre les statistiques des divers auteurs sont considérables. Ainsi, Lange mentionne un cancer colloïde de la glande mammaire mâle sur 75 épithéliomas colloïdes du sein, tandis que Gaabe donne 4 épithéliomas colloïdes de la glande mammaire masculine pour 80 cas féminins; donc quatre fois plus.

Le nombre est trop petit pour permettre de tirer des conclusions au point de vue de la fréquence entre les deux sexes.

AGE

Cliniquement, le cancer colloïde apparaît le plus souvent après 50 ans, mais ce n'est pas une règle générale. Dans une de nos observations (n° 1), nous avons à faire à un cancer colloïde du sein chez une jeune fille de 22 ans, et dans l'observation n° 2, la femme n'a pas dépassé la quarantaine.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ASPECT MACROSCOPIQUE

L'aspect macroscopique d'un épithélioma-colloïde du sein varie, d'ailleurs comme toutes les tumeurs, suivant leur stade plus ou moins avancé.

Petite induration insignifiante et indolore au début, aspect ne présentant rien de particulier, sauf comme nous le verrons plus tard, une évolution très lente. Souvent après plusieurs années d'évolution, le cancer colloïde du sein se présente comme une tumeur irrégulière, bosselée, développée à la partie inférieure de la glande.

Son volume n'est jamais excessif. Il dépasse rarement la grosseur d'une tête de fœtus. En général il est en dessous de cette taille et on voit même des tumeurs assez âgées ne dépassant pas la grosseur d'une pomme moyenne. Généralement, sa consistance est molle, mais non pas d'une façon uniforme, parfois le centre est presque fluctuant et la dureté augmente vers la périphérie pour finir par un véritable cercle squirreux qui rappelle le cysto-sarcome. D'autres fois, la masse centrale n'est pas unique, mais semble formée par une multitude de petits kystes remplis d'une substance molle et séparée par des travées conjonctives denses.

Dans un stade plus avancé de l'évolution, on peut trouver la peau ulcérée et on voit à travers cette perforation une tumeur en chou-fleur, présentant une riche globulation de bourgeons charnus suintant très peu. Parmi eux on peut observer parfois plusieurs petites cavités kystiques ulcérées, ressemblant à un fragment de molle hydatiforme jaunâtre (M. Mériel, obs. n° 7).

La peau est amincie, et en la regardant à contre-jour ou à la lumière artificielle, on a l'impression que la tumeur est translucide (Walther).

Le plus souvent, même dans un stade très avancé d'évolution, la tumeur est parfaitement mobile n'adhérant ni à la peau ni au plan musculaire profond.

A la coupe, contrairement à ce qu'on attend, il n'y a pas d'écoulements de liquide. La tumeur apparaît formée par un grand nombre de cavités kystiques remplies d'une substance gélatiniforme de couleur blanche jaunâtre et de consistance assez ferme et élastique.

La masse gélatineuse est limitée par des travées fibreuses blanchâtres qui s'entrecroisent en tous sens et forment les alvéoles.

D'autres fois, il n'y a qu'une seule et grande cavité centrale remplie de substance colloïde. Vers la périphérie ou aux parties exubérantes de la tumeur, on observe des cotylédons kystiques remplis de la même substance colloïde que dans le centre de la masse, mais avec le tissu conjonctif un peu plus développé. Ça et là, on constate des points ou des plaques hémorragiques (Mériel).

Le caractère dominant de ces moules gélatiniformes est la couleur jaune claire et leur translucidité les faisant apparaître comme des masses que Walther comparait à des boules de grains agglutinés de tapioca cuit.

D'autres fois (obs. n° 6), les poches kystiques sont remplies d'un liquide hématique de couleur brun sale et ce n'est qu'après lavages, qu'on observe entre les poches des parties fermes, mûriformes, formées à la coupe de petits alvéoles remplis de cette substance gélatineuse et claire, ressemblant, comme nous l'avons dit plus haut, aux grains de tapioca cuit.

La tumeur apparaît parfois arrondie, bien limitée, encapsulée, siégeant dans un quadrant du sein avec intégrité du reste de la glande ; d'autres fois (obs. n° 6), le sein est complètement envahi. L'infiltration des pectoraux se voit facilement à la coupe. Les ganglions lymphatiques entre la glande et la masse musculaire sont souvent intacts.

S'il y a adénopathie, la coupe d'un ganglion de l'aisselle ne révèle pas l'existence de la même substance colloïde, ni même de cellules cancéreuses. Il y a donc adénopathie sans métastase.

En général, l'aspect macroscopique ressemble donc à un sarcome polykystique à contenu gélatineux.

ETUDE MICROSCOPIQUE

L'aspect microscopique de ces tumeurs frappe par l'irrégularité des dispositions de cellules épithélia-

les. Elles ne s'orientent pas autour des cavités de sécrétion, mais sont disposées en cordons irréguliers ou en amas, sans aucune organisation, le tout nageant dans une substance mucoïde transparente. A un faible grossissement, la tumeur apparaît constituée par de grandes plages claires d'aspect pseudo-kystique pluriloculaire ou uniloculaire.

Les parois de ces cavités sont formées par l'entrecroisement des grands tractus fibrillaires collagènes anastomosés formant un réseau à mailles lâches et irrégulières.

Ces tractus fibrillaires, d'aspect fibroblastique, sont souvent réduits à une simple lame collagène dépourvue de tout élément cellulaire nucléé. Parfois même sont moins apparents, pâles, mal limités et semblent constitués uniquement par de la substance muqueuse condensée, se colorant très bien par le muci-carmin.

Ceux-ci donnent l'impression de fibres conjonctives ayant subi une dégénérescence colloïde complète, mais qui ne sont pas en déliquescence.

Toutes ces mailles sont remplies d'une substance transparente, hialine, colorée en rouge par le muci-carmin.

Au milieu du mucus se trouvent des amas granuleux plus ou moins arrondis ou allongés en boyaux. Ces amas fixent la matière colorante d'une façon plus ou moins énergique.

Autour de la zone cancéreuse proprement dite, avec bouleversement complet et transformation profonde de la glande, il y a des restes de glandes mammaires subnormales où on reconnaît encore des canaux galac-

tophores et de acinies parfois en voie d'hypertrophie, d'autres fois en voie d'atrophie, noyés dans le stroma conjonctif très développé. Ça et là, on voit la section transversale de quelques vaisseaux, artérioles et veinules dont les parois semblent peu atteintes.

A un fort grossissement, on constate que les parois des alvéoles sont très irrégulières, d'un aspect turgescent, dans lesquelles il est difficile de reconnaître nettement des éléments conjonctifs. Cependant, de place en place, on peut distinguer quelques fibrilles dissociées, mais on trouve très rarement des cellules étoilées.

La substance homogène située dans l'intérieur des alvéoles présente quelques petites vacuoles.

Au premier abord, cette substance semble provenir d'une fonte, d'une dégénérescence des fibres conjonctifs. Nous reviendrons plus loin sur l'origine de ce mucus.

Au milieu de cette masse muqueuse, on voit des amas de cellules groupées très irrégulièrement, tantôt en boyaux allongés, tantôt en amas variant de 5-6 à 30-40, entassés sans aucun ordre en gardant une réminiscence d'organisation glandulaire (obs. n° 1).

Elles conservent un aspect plus ou moins polyédrique, mais leurs limites sont mal définies et la membrane presque toujours invisible. Leurs protoplasma gonflés, vacuolaires, parfois granuleux, se fusionnent entre eux et se confondent avec la masse muqueuse environnante.

Les noyaux de ces cellules sont au centre du protoplasma et sont parfois en poussière, d'autres fois

sont encore bien ronds ou ovalaires, mais toujours pâles et ne laissant voir aucune structure nucléaire (obs. n° 5).

Ils présentent fréquemment des phénomènes de karyolyse et de dégénérescence nécrobiotique. Ce sont les cellules isolées dans les grandes nappes muqueuses qui présentent le plus souvent ces phénomènes de dégénérescence nucléaire (obs. n° 2).

On remarque aussi des noyaux en forme de croissants rejetés vers la périphérie de la cellule par la compression des corpuscules de sécrétion qui remplissent le protoplasme (obs. n° 5). Ces cellules se voient de préférence à la périphérie de la préparation. Plus le noyau est intègre plus le protoplasma est riche en granules muqueux (obs. n° 1).

Vers la périphérie on observe également du tissu adipeux infiltré de boyaux de cellules néoplasiques volumineuses avec un noyau ovalaire riche en réseau chromatique et en nucléole dont le protoplasma très granuleux renferme même de grosses bulles qui donnent l'impression d'être expulsées à l'extérieur des boyaux, par leur pôle basal vers le tissu conjonctif tout à fait comme si c'était une sécrétion endocrine (obs. n° 2).

Ceci est un phénomène très important à retenir parce qu'il donnerait une explication sur l'origine de la substance colloïde de ces tumeurs.

Les auteurs qui soutiennent l'origine sécrétante du mucus du cancer colloïde du sein ont basé leurs théories sur l'existence de ces corpuscules vus à l'extrémité basale des cellules épithéliales.

Plus rarement au milieu des groupes cellulaires il existe une ébauche de lumière canaliculaire acineuse où se fait l'excrétion muqueuse comme dans toute glande exocrine, d'où accumulation de mucus en plein massif épithélial (obs. n° 2), mais c'est rare et la quantité de mucus est très petite. Nous voyons ordinairement les cellules dispersées et sans aucune orientation glandulaire.

PATHOGÉNIE

Si sur la disposition morphologique tout le monde est d'accord, il n'en est plus de même pour les interprétations notamment sur la provenance du mucus et de ses rapports avec le tissu conjonctif d'une part, avec les cellules épithéliales d'autre part. C'est le point le plus difficile et le plus intéressant de la question.

Nous passerons en revue les principales théories des diverses écoles : celles qui ont groupé le plus grand nombre de partisans, celles qui nous semblent les plus véridiques et quelques-unes qui présentent un intérêt historique.

Rokitansky, croyait que la gélatine était un blas-tème aux dépens duquel se forment les cellules cancé-reuses, mais dans ces tumeurs, elles n'ont pas eu le temps d'arriver à maturité.

Il en résulte pour lui que le cancer colloïde est une forme de cancer ordinaire dont l'évolution est arrêtée sur un degré embryonnaire, celui de gélatine.

Billroth, se basant sur le fait que l'on observe une stratification régulière de la substance gélatineuse entre les cellules épithéliales de la paroi interne des alvéoles, pensait d'une part que les cellules épithé-liales sécrètent la gélatine, mais que d'autre part le

tissu conjonctif subit aussi une transformation partielle en substance colloïde.

Lange, qui a fait des recherches minutieuses sur l'origine de la substance gélatineuse dans divers cancers colloïdes, trouve que dans les cancers colloïdes de l'estomac et du côlon, la dégénérescence muqueuse ne commence pas par la formation de gouttelettes à l'intérieur du protoplasma, comme le pensait Klebs, mais qu'elle intéresse d'emblée la totalité du protoplasma.

Dans les cancers colloïdes du sein, les choses se passent différemment. Il n'y a ni dégénérescence, ni sécrétion muqueuse au niveau de la cellule épithéliale, comme au niveau de l'estomac.

Il ne trouve jamais de mucus à l'intérieur de la masse cancéreuse épithéliale, mais toujours entre les cellules et le tissu conjonctif. En se basant sur ses recherches et surtout sur la coloration caractéristique du mucus par le bleu de Toluidine, qui seul permet d'observer les débuts de l'évolution muqueuse, il conclut que la substance colloïde dans les cancers du sein provient de la transformation du tissu conjonctif.

Nous verrons plus loin que Roussy voit aussi une différence fondamentale entre le cancer colloïde ou comme il l'appelle cancer muqueux du tube digestif, résultant d'une sécrétion cellulaire et le cancer colloïde du sein, résultant d'une dégénérescence du stroma sans aucune intervention des cellules.

Lange distinguait, d'après l'étendue de la dégénérescence muqueuse du tissu conjonctif, deux groupes:

Dans le premier, la transformation muqueuse du tissu conjonctif apparaît seulement dans le voisinage des zones néoplasiques les plus âgées ; la zone extrême la plus récente de ces tumeurs est seulement constituée de tissu ordinaire sans aucune trace de mucus. Les cellules cancéreuses sont douées d'une assez grande vitalité et les figures de karyokynèse sont nombreuses.

Dans la zone moyenne le tissu conjonctif commence à être en dégénérescence ainsi que les cellules.

La zone interne est formée par du mucus et quelques fibres de tissu conjonctif et il n'y a pas de traces de cellules.

Dans le deuxième groupe les fibres conjonctives de la zone périphérique sont complètement séparées les unes des autres par du mucus et les cellules cancéreuses baignées par la même substance apparaissent moins vivantes et avec des traces manifestes de dégénérescence.

Les deux autres zones sont pareilles à celles du premier groupe.

Donc, d'après Lange, les cellules cancéreuses ne présentent aucune dégénérescence tant qu'elles sont entourées de tissu conjonctif normal comme dans la zone périphérique du premier groupe. Par contre, quand le tissu conjonctif entourant les cellules cancéreuses commence à se transformer en substance colloïde, comme dans la première zone du deuxième groupe, les cellules néoplasiques commencent à souffrir et présentent des signes manifestes de dégénérescence.

Ce serait donc la dégénérescence colloïde des fibres conjonctifs qui déterminerait une atrophie secondaire des cellules.

En avançant vers la deuxième, la troisième zone, on voit que la dégénérescence cellulaire augmente avec la substance colloïde.

Donc l'évolution atrophique des cellules cancéreuses correspondrait, d'après Lange, exactement au degré de la dégénérescence muqueuse du tissu conjonctif. Là où cette dernière commence les cellules sont peu ou pas du tout atteintes et leur dégénérescence s'accroît parallèlement à la transformation colloïde du stroma. Quand la transformation est totale les cellules disparaissent complètement.

A ceci on peut opposer le fait qu'on trouve très souvent des groupes de cellules épithéliales (il est vrai qu'elles sont mal ordonnées et dégénérées), nageant dans un lac gélatineux sans fibres conjonctives et qui conservent néanmoins une certaine vitalité discordante avec la transformation muqueuse qui les entoure.

Le rapport de cause à effet entre ces deux processus parallèles, il l'explique, soit par la pression du mucus sur les cellules cancéreuses donc un simple processus mécanique d'étouffement, soit par l'inanition des cellules privées de leur stroma conjonctif, charpente de soutien vasculaire et nourricière.

Pour la cause de dégénérescence muqueuse du tissu conjonctif ou d'après son expression : « La fusion muqueuse », Lange donne une explication mécanique

et chimique très peu précise et quelque peu simpliste. Il est possible, dit-il, que les masses tumorales en croissance endommagent tellement le tissu conjonctif qu'il en résulte une fusion muqueuse.

A cette cause purement mécanique s'ajoute peut-être une action chimique des cellules cancéreuses ou des produits de leur métabolisme. Les cellules épithéliales néoplasiques provoqueraient donc la dégénérescence muqueuse du tissu conjonctif qui, à son tour, lui infligerait le même traitement en les entraînant dans sa mort.

Nous avons insisté sur cette opinion de Lange, sur la formation du mucus au dépens du tissu conjonctif dans le cancer colloïde du sein parce qu'elle a été soutenue et l'est encore, avec quelques petites variations, par un grand nombre d'auteurs.

Zimmermann, qui donne la description assez précise de trois cancers colloïdes du sein dont un bilatéral, ne croit pas à l'origine conjonctive et contrairement à Lange, trouve dès le premier stade de la formation cancéreuse de curieuses transformations de la cellule, liées probablement à la formation de la substance colloïde. Les cellules étaient particulièrement brillantes, le protoplasma gonflé contenant souvent des sphérules hyalines, les noyaux homogènes, mais le ciment intercellulaire très lâche par la présence du mucus entre les cellules.

De plus, Zimmermann souligne, avec juste raison, qu'il ne fallait pas trop se fier à la réaction de coloration de toluidine de Lange. Le mucus, comme les autres colloïdes, est de construction complexe et le

produit d'une transformation progressive de la cellule ; on comprend donc que la réaction peut être plus ou moins nette et même nulle.

Ziegler, Kaufmann, Schmittmann, défendent aussi la nature cellulaire de la substance colloïde.

Dans son précis, Ziegler écrit : « Le produit cellulaire muqueux s'accumule au milieu des groupes cellulaires comme n'importe quelle sécrétion glandulaire.

« Plus tard les couches cellulaires périphériques cédant, les cellules sont poussées vers le centre de l'alvéole cancéreux tout à fait par manque de nutrition. La production du mucus se fait dans les cancers colloïdes du sein sous forme de bouchon à l'intérieur du protoplasme de la cellule néoplasique et se libère soit par une excrétion normale, soit par destruction de la cellule. »

Aschoff et Gayard admettent aussi l'origine cellulaire. Le mucus qui apparaît dans les cellules sous forme de masse claire est expulsé dans le tissu conjonctif soit par excrétion normale, soit par désintégration de la cellule.

Simmounds, tout en soutenant l'origine conjonctive, admet que les cellules épithéliales néoplasiques jouent un rôle dans l'élaboration du mucus. Il constate que le mucus augmente à mesure que le tissu conjonctif diminue, sans que les cellules épithéliales montrent des modifications notables.

Mais, d'autre part, comme il n'y a jamais formation de substance colloïde en plein tissu conjonctif, loin de tout élément épithélial, il admet une influence

prépondérante de la cellule. A la théorie exclusivement conjonctive, il objecte à juste raison que le stroma conjonctif n'est pas, au début, en quantité suffisante pour former tout le mucus. D'autre part, aux partisans de la dégénérescence cellulaire, il oppose le fait que les cellules néoplasiques ne dégènèrent nullement en proportion du mucus existant.

Il nous semble que ces faits contradictoires doivent nous rapprocher plutôt de l'hypothèse cellulaire, non pas par le mécanisme d'une dégénérescence, mais par sécrétion comme le soutient Ribert.

Il considère que dans tous les cancers colloïdes, le mucus est un produit de sécrétion et que si la dégénérescence intervient son rôle est secondaire. Si l'expulsion du mucus est dirigée vers le tissu conjonctif au lieu d'être faite dans des cavités de sécrétion, c'est que la rupture de ces cavités qui aurait existé au début oblige que la sécrétion se fasse dans le tissu conjonctif.

Le point le moins clair, dans la théorie sécrétoire du mucus, est l'apparition de cette substance dans le stroma et non pas dans les cavités bordées par les éléments épithéliaux.

Nous verrons plus loin comment la théorie de la double polarité et de la polarité inverse explique la présence du mucus dans le stroma.

Pour Ribert la dégénérescence graisseuse est consécutive au défaut de nutrition des éléments isolés par leur propre sécrétion de la source nourricière du stroma. Sur ces derniers points son opinion nous semble parfaitement justifiée.

Pour Gaabe, le mucus serait le résultat d'un processus de dégénérescence diffuse du protoplasme n'ayant aucun rapport avec les propriétés de sécrétion de la cellule et sans aucune participation active du tissu conjonctif.

D'après lui, le début de la formation de la gélatine doit être recherché dans les cellules néoplasiques claires où la substance colloïde se trouve encore à un stade d'imperfection. Le fait que la grande masse de gélatine est en disproportion avec le nombre relativement petit des cellules détruites, Gaabe l'explique par la richesse primitive très grande en cellules de ces cancers, et d'autre part, par le gonflement énorme de la substance colloïde dont nous connaissons l'avidité hydrique.

Bien que les arguments des partisans de l'origine cellulaire fussent déjà très plausibles avant le grand appui apporté par la théorie de Masson, les partisans de l'origine conjonctive étaient plus nombreux. Même Delbet, dans un article publié en 1910 dans le Bulletin de l'Association Française pour l'étude du cancer, était convaincu de l'origine conjonctive. A titre de curiosité, nous donnons ici un fragment caractéristique de cet article : « Il reste un point douteux, celui de savoir si l'accumulation de substance mucoïde est le fait d'une sécrétion des cellules épithéliales ou d'une dégénérescence muqueuse du stroma. Rien dans la structure histologique ne nous permet d'être affirmatif à ce sujet, si on a l'impression primitive d'être en présence d'un produit provenant de la sécrétion ou de la dégénérescence massive

des cellules épithéliamateuses, la réflexion porte plutôt à admettre une métamorphose muqueuse du stroma ; l'absence totale de cellules en bordure de kyste, la forme agglomérée de rares groupes de cellules épithéliales qui subsistent, le flou de la bordure conjonctive du kyste que l'on trouve en certains endroits amorphe, se désagrégeant, et se confondant avec le contenu sont des constatations plutôt en faveur d'une modification du stroma.

On sait d'ailleurs combien les variations du stroma dans les tumeurs du sein sont fréquentes, étendues, déconcertantes : c'est un caractère sur lequel Cornil a justement insisté dans son livre posthume sur les tumeurs du sein.

Ceci joint à la rareté du cancer colloïde du sein comparativement à sa relative fréquence par exemple dans l'intestin où sa formation s'explique naturellement par la prolifération des cellules épithéliales mucoformatives, nous fait croire en définitive à une transformation muqueuse massive du stroma. »

Ceci n'a pas empêché Delbet de changer complètement dans ses opinions et de soutenir plus tard l'origine exclusivement sécrétante du cancer colloïdé du sein, expliquant la présence du mucus dans le tissu conjonctif par la double polarité cellulaire. Nous y reviendrons.

Avant de passer à la nouvelle conception de double polarité ou de sécrétion endocrinienne, nous donnerons la très intéressante opinion de Roussy.

Il pense que le cancer colloïde de la glande mammaire identique au cancer colloïde de l'estomac et de

l'intestin et du cylindrome des épithéliomas malpighiens, n'est pas une variété du cancer mucoïde, mais bien distinct de ce dernier contrairement à l'opinion de la majorité des auteurs qui considèrent la variété colloïde comme répondant à la description mucoïde.

Roussy fait une différence fondamentale. Il dit notamment :

« Tandis que dans le type mucoïde les cellules cancéreuses elles-mêmes sont caractérisées par une tendance remarquable à sécréter dans leur protoplasma un produit colorable par le muci-carmin, dans la variété colloïde, la substance gélatineuse semble provenir d'une modification profonde du stroma conjonctif envahi par un épithélioma quels que soient le type et l'origine de ce dernier. » (Nouveau traité de médecine, 5^e tome, cancer, pages 181 à 194.)

Il y aurait donc, d'après Roussy, dans les cancers muqueux du sein, deux variétés presque identiques mais dont l'origine serait conjonctive pour l'un et épithéliale sécrétante pour l'autre.

Ceci mettrait d'accord les deux écoles en leur accordant à chacune une part de vérité. Les partisans de la théorie conjonctive auraient toujours eu raison parce que le cancer colloïde observé par eux serait le véritable ; les autres ont aussi raison et leurs observations sont justes, mais ils ont tout simplement pris le cancer mucoïde d'origine cellulaire pour un cancer colloïde provenant d'une dégénérescence du stroma. Malheureusement cette différence fondamentale entre les deux variétés est très peu prouvée.

On a soutenu que la substance colloïde diffère de

la muscine en ce qu'elle n'est pas précipitée par l'acide acétique et serait plus consistante que cette dernière, mais les limites ne sont pas bien tranchantes.

En somme, toutes ces théories s'efforcent de résoudre deux problèmes : la provenance conjonctive ou épithéliale de la substance muqueuse et la cause de cette transformation ou sécrétion anormale.

Pour nous, la provenance cellulaire semble indiscutable. La présence du mucus dans l'intérieur des cellules néoplasiques des tumeurs colloïdes du sein a été mise en évidence d'une façon irréfutable.

Et cette présence n'est pas l'effet d'une dégénérescence cellulaire parce que l'on trouve des cellules très chargées de mucus qui ne présentent pas le moindre signe de dégénérescence. (Sotero-del-Rio).

Delbet et Mandaro, dans un article publié en 1925 dans la *Presse médicale*, reviennent à la conception de l'origine cellulaire de la substance colloïde.

Pour ces auteurs, toutes les cellules épithéliomateuses sécrètent quelque chose ; il suffit de savoir mettre en évidence leur sécrétion.

Ils créent une classe d'épithéliomas sécrétants parmi lesquels il y a la variété des cancers colloïdes, dont les cellules sécrètent du mucus.

Ils le mettent en évidence en se servant d'une technique particulière au muci-carmin ; voilà ce qu'ils disent : « Les sécrétions muqueuses sont invisibles sur les préparations ordinaires. Il faut des techniques particulières pour les mettre en évidence. Les prépara-

tions sur lesquelles j'ai constaté ce que je vais exposer ont été traitées au muci-carmin.

« La sécrétion muqueuse est produite dans les cellules. Tantôt elle est comme diffuse, mais seulement dans une partie de la cellule ; parfois elle forme des boules ou des plaques moins diffuses. Tantôt elle est bien limitée en petites boules ou plastes, en croissants. Dans les cellules limitant les rosettes elle est souvent rassemblée du côté du pôle sécrétoire et donne l'impression que c'est elle qui forme le chapeau, les kittleistens.

« Produite dans la cellule, la sécrétion muqueuse peut y rester ; elle n'est pas excrétée. Mais il y a souvent une excrétion et celle-ci peut se faire dans les deux directions opposées suivant la polarité de la cellule.

« Tantôt la substance mucoïde est expulsée dans des cavités qui rappellent des glandes : la sécrétion est exocrine. On la trouve dans des rosettes, dans des fentes intercellulaires. Parfois la mucine est entre des cordons cellulaires irrégulièrement anastomosés, qui forment des tissus en dentelles.

Tantôt la polarité de la cellule est inversée : la substance mucoïde passe dans le tissu conjonctif ; la sécrétion est endocrine.

« C'est ce qui produit les épithéliomes dits colloïdes. Ils sont rares dans le sein, je n'en ai observé que quatre cas. Parfois les cellules sont bipolaires et la mucine est versée en même temps dans des cavités pseudo-glandulaires et dans le tissu conjonctif. »

Par quel mécanisme les cellules épithéliales du

sein arrivent-elles à sécréter du mucus ? Cette transformation des cellules épithéliales du sein se fait à la période de début du processus néoplasique (Delbet). Il a trouvé dans quelques mammites des cellules sécrétantes du mucus, il y aurait donc une métaplasie précancéreuse, suivant la conception de Ménétrier, une dédifférenciation des cellules qui précéderait le développement de la néoplasie et donnerait naissance aux épithéliomas sécrétants.

Mais il paraît que les cellules épithéliales de la glande mammaire n'ont même pas besoin de se métamorphoser pour sécréter du mucus, parce qu'en état absolument normal l'épithélium du sein produit une sécrétion mucoïde.

Sotero-del-Rio entreprenant des recherches systématiques sur des seins paraissant normaux et provenant de femmes de tout âge, a trouvé dans un grand nombre de cas du mucus dans les canaux galactophores et même dans l'intérieur des cellules sous forme de gouttelettes siégeant au pôle apical.

Masson et Guéry l'avaient déjà remarqué à plusieurs reprises bien qu'aucun traité n'en fasse mention et avaient fait des communications orales (Sotero-del-Rio).

La présence du mucus dans les cellules épithéliomateuses du cancer colloïde du sein étant prouvée d'une façon indéniable et admettant avec Sotero-del-Rio que l'élaboration du mucus dans les cellules épithéliales dans ces cancers résulte non pas d'une métaplasie, mais de l'exagération d'une sécrétion mucoïde des cellules mammaires normales, il cherche

l'explication de la présence du mucus dans le tissu conjonctif.

Or ce problème obtient une solution très vraisemblable d'après les travaux de Masson sur l'inversion de la polarité des cellules glandulaires.

L'orientation sécrétoire d'une cellule dépend, d'après Masson, de la position du centrosome dans le protoplasme.

Or dans ces cancers il est relativement facile de mettre en évidence que les centrosomes se localisent de façon constante au pôle dirigé vers le tissu conjonctif. En plus de l'orientation paradoxale du centrosome on trouve également d'une façon constante des kittleistens dans presque tous les cancers colloïdes (Sotero-del-Rio).

Masson a démontré que les cellules d'une tumeur sécrétante peuvent présenter une inversion de leur polarité et même une double polarité. Le produit excrété étant différent suivant le pôle qui les a élaborés. Ainsi une cellule peut excréter une substance colloïde par le pôle apical, précollagène quand elle est excrétée par le pôle basal ou inversement. Plus que cela, si les cellules basales ont une polarité orientée avec précision et exclusivement dans la direction du tissu conjonctif, les cellules profondes peuvent excréter par toute leur surface. Le produit de leur sécrétion sortant par tous les côtés des cellules, les disloque.

Dans ce cas, il n'y a pas seulement une polarité inverse ou une polarité double, mais une polarité diffuse ou interstitielle (Masson). Zimmermann avait déjà observé l'existence d'une substance colloïde entre les cellules (voir ci-dessus).

La production d'une substance mucoïde serait un corollaire de la modification de la polarité des cellules épithéliales. Cette propriété attribuée exclusivement aux cellules mésenchymateuses, proviendrait, toujours d'après Masson, d'une métaplasie mésenchymateuse des cellules épithéliales. Celles-ci perdent leur attribut de cellules épithéliales et acquièrent toutes les propriétés des cellules mésenchymateuses. La conséquence de cette différenciation complète serait la polarité interstitielle comparable aux cellules de la notocorde.

Le tissu conjonctif subit lui aussi une métaplasie profonde sous l'influence de la substance sécrétée par les cellules épithéliales.

La substance fondamentale ainsi que les cellules fixes se transforment complètement. Ce tissu conjonctif peut devenir myxomateux ou cartilagineux, ou les deux à la fois (Masson).

L'inversion de la polarité cellulaire qui déverse le mucus dans le tissu conjonctif et la transformation des acinies donne l'impression que c'est le stroma qui subit la dégénérescence muqueuse.

En réalité nous sommes en présence d'une sécrétion pseudo-endocrine.

Nous employons assez volontiers pour ces sécrétions l'expression de pseudo-endocrine, contrairement à certains auteurs qui les appellent endocrines.

Pour qu'une sécrétion soit endocrine, il ne suffit pas qu'elle soit collectée dans une cavité, dans un canal excréteur glandulaire qui la conduit à l'extérieur, mais il faut qu'elle passe dans la circulation

sanguine, qu'on la retrouve dans les vaisseaux sortant de la glande et qu'elle exerce une influence sur des organes plus ou moins éloignés. Or ici la sécrétion n'est endocrine que par le fait d'être déversée dans le stroma conjonctif, du côté opposé de la lumière glandulaire. Mais elle peut être excrétée aussi par toute la surface, y compris celle qui se trouve tournée du côté de la lumière glandulaire ; une bonne partie du mucus peut passer en même temps dans le stroma et dans les cavités des acinies. Nous avons vu plus haut qu'il existe une polarité diffuse, d'ailleurs on observe que la substance muqueuse se trouve en cercles concentriques autour des rares îlots de cellules.

Par conséquent le terme de « sécrétion endocrine » au sens véritable du mot n'est pas propre aux phénomènes que l'on observe dans le cancer colloïde du sein. Nous croyons que l'expression pseudoendocrine est plus convenable pour cette excrétion.

En somme voilà ce qui se passe dans les cancers colloïdes du sein d'après les conceptions de Masson, Peyron, Marchand, Alezais, Eschrisch, Delbet, Mandaro, Sotero-del-Rio, etc...

Les cellules épithéliomateuses d'un cancer du sein en formation, soit par métaplasie (Masson), soit à la suite de l'exagération d'une propriété déjà existante en état normal (Sotero-del-Rio), se mettent à sécréter une grande quantité de mucus qui est excrété, par une inversion de la polarité fonctionnelle, vers le tissu conjonctif.

Les fibres de ce dernier sous l'influence de la sub-

stance colloïde qui s'accumule, se gonflent, s'imbibent et prennent un aspect hyalin ; les capillaires englobés dans cette substance perdent de leur endothélium, leur lumière s'efface et bientôt à la place de l'axe conjunctivo-vasculaire on ne trouve plus qu'une masse muqueuse où nagent les débris du tissu conjonctif gonflé et à contours imprécis.

L'aspect est tout à fait celui d'une dégénérescence du stroma conjonctif comme l'ont pensé Lange, Simmonds, Roussy, etc.

Les cellules épithéliomateuses se trouvent séparées du tissu conjonctif vascularisé et nourricier par les couches concentriques de substance colloïde et subissent elles-mêmes une dégénérescence secondaire par inanition.

Cette dégénérescence que certains auteurs soutiennent comme étant la cause de la production de la substance colloïde, n'est en réalité qu'un effet indirect de cette même production. Tant que les cellules néoplasiques conservent une certaine relation avec le tissu conjonctif non complètement détruit, elles restent plus ou moins intactes et conservent un certain degré de vitalité, que l'on observe surtout chez les cellules situées vers la périphérie de la tumeur et qui se manifeste par la colorabilité des noyaux, existence des centrosomes, etc. Mais quand le tissu conjonctif gonfle, il fond presque totalement comme si c'était lui qui s'est transformé en substance colloïde, ou bien dans le cas de polarité interstitielle et diffuse, phase vers laquelle tendent tous les cancers colloïdes du sein, les cellules épithéliales se dis-

loquent en petits groupes et nagent dans la masse du mucus. Toute limite entre les deux tissus tend à disparaître et leurs éléments se mélangent, s'intriguent, sans que rien ne permet plus de préciser leur origine et d'établir un rapport de cause à effet entre les deux tissus.

SYMPTOMATOLOGIE

La symptomatologie du cancer colloïde du sein en dehors de quelques particularités assez intéressantes à préciser, surtout au point de vue pronostic, est celle des néoplasmes du sein en général.

Le cancer colloïde du sein se présente généralement comme une tumeur à évolution lente avec une certaine bénignité.

La grosseur de cette tumeur est variable, mais dans le plus grand nombre des observations elle n'est pas d'une taille considérable et son volume ne dépasse pas celui d'un œuf de poule ou d'un petit poing, malgré leur âge qui remonte parfois à plusieurs années. Nous nous gardons bien de faire une règle générale, la preuve : le cancer colloïde du sein de l'observation n° 6 dont le volume est double du sein normal.

Le cancer colloïde du sein se présente sous la forme d'une tumeur assez bien circonscrite et il se détache très bien de la masse du sein. Pendant très longtemps, les tumeurs sont souvent bordées par un anneau fibreux, tranchant nettement la limite entre elles.

Elles ne fusionnent pas avec les tissus voisins et leur mobilité est remarquable. C'est un caractère très important qui a retenu l'attention des premiers observateurs. C'est d'ailleurs pour cela que l'on est souvent incité à prendre l'épithéliome colloïde du sein pour un simple adénome (observation n° 1).

L'adhérence au tissu subjacent survient toujours, mais dans une période avancée, après un laps de temps assez long. Généralement à l'examen d'un cancer colloïde on constate que la tumeur n'est pas adhérente au plan pectoral.

A la palpation on observe parfois au centre de la tumeur une certaine fluctuation ou plutôt une espèce d'élasticité gélatineuse. Parfois on peut percevoir plusieurs poches molles, séparées par un tractus plus dur.

L'absence des adhérences ainsi que la consistance molle de la tumeur fait que le symptôme des peaux d'orange est absent ou très rare. On peut l'obtenir par l'artifice du plissement de la peau, mais surtout vers la périphérie de la tumeur ou même en dehors de ses limites.

La surface peut apparaître mamelonnée, mûriforme, trahissant extérieurement l'existence d'une agglomération polykystique.

Un autre caractère important mentionné par « Walther » c'est leur couleur jaune clair, surtout leur translucidité. D'après lui, toutes ces tumeurs sont translucides, non seulement les superficielles recouvertes par des téguments amincis, mais aussi les plus profondes, celles même qui occupent le creux

de l'aisselle. Pour s'en rendre compte il suffit de les observer à contre-jour ou devant une forte lumière artificielle.

La peau qui recouvre la tumeur est très fine et même arrive à n'être représentée que par une membrane comme une pelure d'oignon, striée de fines et rares arborisations vasculaires (Walther).

Elle laisse transparaître la masse colloïdale dont le teint jaune ambré contraste avec le reste des teguments de la glande mammaire.

Les ulcérations qui se produisent dans un stade assez avancé de l'évolution ont un caractère assez particulier. Elles sont d'abord nettement tranchantes, et ne laissent pas un suintement abondant comme les ulcérations des autres épithéliomas en général. Le fond de l'ulcération est constitué par une masse gélatineuse parfois de couleur jaune rosée, d'autres fois jaune ambrée, rappelant la chair de prune. Il n'y a pas de pus et on observe rarement l'infection (Baumgartner).

Le mamelon n'est pas adhérent à la masse cancéreuse, il n'est pas rétracté et il n'y a pas d'écoulement sanguinolent par son bout.

La douleur, comme dans presque tous les cancers du sein, fait défaut ou ne survient que tardivement. Il y a des tumeurs qui sont douloureuses même sans ulcération ; mais en général la femme ne s'aperçoit de leur présence qu'incidemment, à l'occasion d'une toilette.

L'état général de la malade est bon, pendant longtemps ce n'est qu'à la période finale qu'il commence

à changer. Dans l'observation n° 2 nous voyons une femme qui a son cancer depuis au moins 20 ans, qui a subi plusieurs interventions chirurgicales et dont l'état général reste néanmoins assez satisfaisant.

Dans l'observation n° 1, nous avons affaire à une jeune fille sportive qui a un épithélioma colloïde du sein, mais dont l'état général ne s'en ressent pas du tout.

La température, comme dans tous les cancers du sein, est normale.

Un point à retenir, est la rareté de l'engorgement des ganglions. Dans le cancer colloïde du sein, la métastase ganglionnaire est tardive et il n'est pas rare de voir des tumeurs à un stade d'évolution locale très avancé sans que les ganglions de l'aisselle soient pris (obs. n° 2).

D'autres fois il n'y a qu'un seul ganglion dur et non adhérent (obs. n° 6) donc l'exérèse est relativement facile.

Les métastases osseuses sont peu fréquentes et n'ont pas un caractère de grande malignité.

Nous publions (obs. n° 2) le cas d'une femme qui à la troisième intervention a subi l'ablation de quatre côtes sans que son état général souffre de trop.

Quant aux métastases viscérales, nous n'avons qu'un seul cas à signaler dans nos observations, celui d'un cancer pulmonaire secondaire à une tumeur colloïde du sein (obs. n° 5) qui a entraîné la mort de la malade.

En général les métastases viscérales sont rares et tardives.

ÉVOLUTION

Le cancer colloïde du sein se caractérise par une évolution d'une lenteur remarquable.

D'après Gaabe (Beitr. z. Klin. chirurg. Bd. 160-1908), le cancer colloïde se développe lentement ; l'infiltration de la peau et du plan musculaire, l'invasion ganglionnaire et l'ulcération de la peau se produisent dans un délai à une moyenne deux fois et demie plus lente que dans les autres épithéliomas.

Nous avons l'observation n° 2 d'une femme qui fut opérée pour une tumeur muqueuse du sein en 1914, en 1923 et en 1932.

Généralement l'évolution se fait en trois ou quatre ans.

L'extension locale est peu active, la preuve en est que le volume est relativement petit et les tissus voisins restent intacts.

La propagation lymphatique est tardive. La masse ganglionnaire n'est atteinte que vers la fin de l'évolution.

La généralisation est plutôt rare ainsi que les métastases.

L'état général de la malade reste bon pendant tout

le temps de l'évolution. Ce n'est que dans les cas où la tumeur reste ignorée jusqu'à un stade très avancé que l'état général commence à présenter des symptômes de défaillances : amaigrissement, élévation de la température, etc. Généralement la tumeur est bien supportée.

Gaabe croit que les récives tardives seraient trois fois plus fréquentes dans le cancer colloïde du sein que dans les autres tumeurs mammaires.

D'après nos observations, les récives ne sont pas plus fréquentes que dans les autres cancers, au contraire elles semblent moins fréquentes et ceci est compréhensible par le fait de la lenteur de la propagation et de généralisation de cette tumeur.

La survie en tout cas est plus longue pour les opérés de cancer colloïde que pour les autres tumeurs malignes du sein.

Gaabe estimait que la survie dans le cancer colloïde est double.

PRONOSTIC

Le diagnostic d'un épithélioma colloïde du sein est d'une grande importance surtout au point de vue pronostic, parce que ces tumeurs d'une certaine bénignité comportent un pronostic assez bon.

Cette bénignité est liée à la sécrétion des cellules épithéliales.

Delbet donne une statistique sur la mortalité dans les épithéliomas sécrétants en général, établie sur 17 cas en 4 années et constate qu'il n'y a pas de mortalité, tandis que dans les cancers non sécrétants la mortalité est de 50 %. Sur 17 cas, il n'y a qu'une seule récurrence d'une tumeur qui n'était que partiellement sécrétante, et qui ne s'est produite que 13 ans après l'opération.

Lecène pense aussi que la présence dans le protoplasme cellulaire ou même dans le produit de sécrétion extracellulaire de mucus vrai, donnant la réaction de muci-carmin, est un élément de meilleur pronostic.

Le cancer colloïde du sein, étant une de ces formes sécrétantes mucigène, à réaction mucicarminophile très franche, on peut conclure que cette tumeur est parmi celles qui ont un meilleur pronostic.

La bénignité du cancer colloïde serait en rapport avec la sécrétion cellulaire (Delbet et Mendaro), plus la sécrétion est abondante, plus les chances d'une guérison complète et définitive sont grandes.

DIAGNOSTIC

Nous avons vu qu'au point de vue clinique, le cancer colloïde du sein présente un ensemble de caractères qui permet de reconnaître une tumeur relativement peu maligne.

Son évolution lente, en plusieurs années, sa consistance ferme et élastique au début, puis ramollie et presque fluctuante plus tard, la mobilité de la tumeur, sa translucidité, son volume relativement petit, l'absence de rétraction du mamelon, sont autant de caractères qui doivent nous faire penser à un néoplasme sécrétant en général, et à un cancer colloïde du sein en particulier.

S'il y a une ulcération, son aspect à bord net, tranchant, à fond sec, sans suppuration et mettant en évidence une substance gélatineuse de couleur jaune ambré qui n'est autre chose que la substance colloïde, s'ajoutant aux autres caractères, peut suffire pour poser le diagnostic de cancer colloïde.

Malheureusement tous ces caractères ne sont pas toujours réunis et le diagnostic de cancer du sein est le plus souvent posé après l'opération dans le laboratoire, par la mise en évidence de la substance mucicarminophile.

Et encore sur ce point, il peut y avoir un doute

parce qu'il y a des auteurs comme Leroux, Funck-Brentano, Champy, etc., pour lesquels la coloration au mucicarmine ne paraît pas avoir une grande valeur histochimique et elle ne serait que la caractéristique d'un certain état physique de viscosité et d'hydrophilie qui peuvent prendre les substances très diverses, comme les phosphoprotéines, par exemple, sans groupe hydrocarboné et qui ne paraissent avoir avec la substance colloïde aucune parenté chimique, mais seulement une viscosité analogue.

Funck-Brentano présente une observation, que nous reproduisons d'ailleurs sous le n° 3, d'un cancer colloïde du sein succédant vingt mois après à un adénome mucicarmophile. Il prétend qu'entre les deux tumeurs il n'y avait aucune filiation histopathologique, mais tout simplement une analogie tinctoriale.

N'ayant pas le moyen d'examiner les pièces des deux tumeurs nous ne pouvons pas avoir une opinion contraire, mais la coïncidence nous paraît au moins bizarre et nous ne pouvons pas croire qu'entre les deux tumeurs il n'y ait aucune relation de continuité histopathologique.

Nous rappelons l'observation n° 1 publiée par M. le Professeur Binet où une tumeur ayant tous les caractères d'un adénome était en réalité un épithélioma colloïde. A la première intervention qui ne fut en somme qu'une simple biopsie, M. le Professeur Binet préleva un fragment dont l'examen histologique révéla un cancer colloïde typique.

Après l'opération survenue trois ou quatre semaines plus tard, un deuxième examen histologique de la

masse tumorale confirma que ce n'était pas un adénome, mais bien un cancer colloïde.

Le cas nous paraît semblable à celui de Funck-Brentano parce que si M. le Professeur Binet n'avait pas eu dès la première intervention l'intuition d'une tumeur maligne, cette dernière aurait passé pour un adénome et en cas de récédive on aurait trouvé forcément l'épithélioma colloïde.

L'allure bénigne du cancer colloïde du sein provoque souvent des erreurs de diagnostic. Le plus souvent on le prend pour un adénosarcome ou adénome kystique banal. Une biopsie s'impose pour trancher le diagnostic.

TRAITEMENT

Le traitement du cancer colloïde du sein ne présente aucune particularité. Il est celui de toutes les tumeurs du sein : exérèse totale de la glande mammaire avec curage de l'aisselle, suivant la technique classique.

Certains auteurs préconisent que l'intervention chirurgicale devrait être suivie par plusieurs séances de rayons X.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(Professeur Binet)

(Revue médicale de l'Est, 1^{er} octobre 1931)

J'ai opéré, il y a deux ans, une jeune fille de 22 ans, très élégante et très sportive, pour une tumeur du quadrant supéro-externe du sein gauche, tumeur semblant être un adénome.

Au cours de l'intervention la tumeur n'a pu être énucléée, j'ai dû réséquer un petit fragment cunéiforme de la glande et j'ai eu immédiatement l'intuition d'un épithélioma. La jeune femme n'ayant pas été prévenue au préalable de l'éventualité d'une tumeur maligne, je me suis contenté de suturer la plaie opératoire.

Monsieur le Professeur Hoche qui a pratiqué l'examen histopathologique a précisé qu'il s'agissait d'un épithélioma colloïde typique. J'ai eu quelques difficultés à convaincre la malade de la nécessité d'une exérèse complète du sein et je n'ai pu pratiquer celle-ci que trois à quatre semaines après la première intervention. Le sein a été soumis à nouveau à l'examen du professeur Hoche. La cicatrice tégumentaire de la première opération contenait déjà des éléments épithéliaux malins. Depuis, la malade est restée sans récidives.

L'examen microscopique pratiqué par Monsieur le Professeur Hoche montre qu'il s'agissait d'un épithélioma colloïde. Voilà le rapport de l'examen histologique.

Dans le tissu conjonctif adipeux normal de la glande mammaire existent des travées et souvent de grandes zones de tissu conjonctif collagéno-fibroblastique.

Dans ce stroma conjonctif fibreux, on trouve par endroits des canaux galactophores, des groupes d'acinies et des paquets vasculo-nerveux, toutes ces formations sont sensiblement normales par leur structure histologique, cependant certains groupes acineux sont atrophiés dans la stroma-réaction collagéno-fibreuse dans laquelle ils sont semés, d'autres au contraire sont hyperplasiés et hypertrophiés, présentant les caractères de l'adénome ; certaines lumières de gros canaux galactophores sont obstruées par du sang. A côté de ces restes de glandes mammaires sub-normales, on observe des zones considérables de bouleversement complet, de transformation profonde de la mamelle. Ce sont d'abord de grandes plages claires d'aspect pseudokystiques uniloculaires ou le plus souvent pluriloculaires. La paroi de ces formations pseudokystiques est fibroblastique plus ou moins collagène, souvent assez peu collagène, les cloisonnements intérieurs de ces plages claires sont de deux sortes, les uns les plus visibles et les moins minces sont collagènes fibroblastiques souvent réduits à une simple lame dépourvue d'éléments cellulaires nucléés, les autres moins apparents plus pâles, sont mal limités, flous, en traînées, en filaments, et sont constitués uniquement par de la substance muqueuse condensée. Entre toutes ces mailles existe une substance transparente, anhiste, floconneuse, vacuolaire, à peine colorée et qui est de la substance muqueuse. A l'intérieur de ces cavités muqueuses, de ces lacs muqueux, on trouve des flots plus ou moins gros de cellules épithéliales acineuses. Elles se trouvent groupées de 5 à 30 ou 40, souvent entassées sans ordre, souvent aussi ébauchant une topographie d'acini avec lumière centrale plus ou moins nette. La plupart de ces cellules épithéliales sont en dégénérescence nécrobiotique, souvent toutes fondues en une mas-

se d'aspect plasmodial plurinucléée. Quelquefois on rencontre à l'intérieur de certaines de ces cellules épithéliales encore relativement conservées, une vacuole de sécrétion.

Enfin en certains endroits des préparations, on voit le tissu adipeux infiltré de cellules néoplasiques volumineuses, globuleuses, à un seul noyau légèrement ovalaire, riche en réseau chromatique et nucléolé, ou bien à plusieurs noyaux identiques, auquel cas la cellule est très grande. Il existe aussi des figures de mitoses atypiques et des monstruosité nucléaires. Somme toute, il s'agit d'épithélioma atypique infiltré à tendance sécrétoire. En d'autres points le tissu conjonctif fibroblastique est le siège d'assez grosses hémorragies tendant à l'enkystement, ou de fines hémorragies diffuses, interstitielles, assez anciennes où l'on voit du pigment sanguin mis en liberté. Il existe par places et en particulier autour des gros foyers hémorragiques une infiltration leucocytaire inflammatoire plus ou moins abondante.

10 juillet 1933. La malade revue ne présente aucune récurrence. L'état général est excellent.

OBSERVATION N° 2 (inédite)

(*Professeur Michel*)

Madame X..., 58 ans, se présente à l'hôpital de Bon-Secours, pour une tumeur au sein droit, indolore de la grosseur d'un poing. Elle subit l'amputation du sein suivie d'un curage de l'aisselle.

A l'examen microscopique on constate une tumeur maligne, mal limitée et infiltrée.

Il n'y a pas de ganglions.

A cause de la guerre l'examen microscopique n'a pas été fait.

En juin 1923 elle subit une deuxième opération occasionnée par une récurrence au niveau de la cicatrice et dans l'aisselle.

La femme ne souffrait pas du tout et on découvre la tumeur incidemment à l'occasion d'une crise de coliques hépatiques.

En octobre 1932 elle revient avec une récurrence aux parois thoraciques et dans l'aisselle. Avant de faire une troisième intervention on la soumet à un traitement radiothérapique.

Après cinq séances de rayons X, on constate une amélioration consistant en une diminution de la tumeur thoracique.

A l'intervention on trouve des nombreuses adhérences aux côtes. La paroi thoracique est envahie. Les côtes sont friables.

On trouve facilement un plan de clivage, mais on est obligé de supprimer 4 côtes avec la tumeur.

Il y a formation d'un hématome spontané.

Suites de l'opération normales. Aucune réaction pleurale.

Le 10 novembre, la malade est guérie et reprend ses occupations.

On compte continuer les séances de radiothérapie.

En somme nous nous trouvons en présence d'une tumeur du sein, à évolution très lente et d'allure plutôt bénigne.

L'examen microscopique fait par Monsieur le Professeur Hoche, nous révèle que c'est un cancer colloïde du sein. Voici le compte-rendu de l'examen microscopique :

PREMIÈRE COUPE

En périphérie sur un côté de la coupe, on observe une zone assez mince de tissu conjonctif collagène fibroblastique enserrant dans ses mailles quelques îlots de cel-

lules adipeuses entre lesquelles s'insinuent des fibroblastes et quelques artérioles et capillaires. On remarque également quelques rares et petits nodules inflammatoires de lymphocytes.

De cette zone périphérique partent de nombreux tractus conjonctifs qui forment un réseau à larges mailles qui intéresse toute la préparation. Ces tractus conjonctifs de collagéno-fibroblastique deviennent de plus en plus collagènes purs, c'est-à-dire que les fibroblastes adultes, parallèles, minces, étirés, pauvres en protoplasme et à noyaux presque filiformes, ondulés comme la cellule elle-même, disparaissent peu à peu pour laisser la place à une substance d'aspect uniforme, anhiste ou vaguement lamellaire, où l'on ne rencontre plus de noyaux ou simplement quelques vagues séquelles nucléaires à peine colorées. Ces cloisons collagènes sont parfois très minces, d'autres fois au contraire très épaisses. Dans les espaces d'aspect alvéolaire, formés par les cloisons du stroma conjonctif scléreux collagène, on trouve une abondante sécrétion d'aspect feuilleté, en couche souvent concentrique qui présente les caractères de la substance muqueuse. A l'intérieur de ces amas muqueux, on trouve un plus ou moins grand nombre de boyaux peu volumineux, creux ou pleins de cellules épithéliales dans les grands lacs muqueux et surtout dans la partie centrale de la tumeur, ces boyaux cellulaires peuvent même manquer, les cellules ayant disparu.

Les cellules néoplasiques qui constituent ces boyaux ou flots plongés dans le mucus ont perdu la propriété de s'orienter autour des cavités glanduliformes définies, elles sont entassées plus ou moins nombreuses sans ordre. Au fort grossissement, ces cellules bien colorées possèdent un noyau assez volumineux arrondi ou ovalaire et un protoplasme abondant souvent gonflé par des grosses boules de sécrétion muqueuse intracellulaire.

Le plus souvent cette excrétion se fait en périphérie

à l'extérieur des boyaux vers ou dans le stroma conjonctif, tout à fait comme dans la sécrétion endocrine. Cette sécrétion dissocie les cellules épithéliales entre elles, les isole et les sépare du tissu conjonctif par une plage muqueuse.

D'autres fois mais beaucoup plus rarement sur la préparation, il existe au milieu des groupes cellulaires une ébauche de lumière canaliculaire ou acineuse où se fait l'excrétion muqueuse, comme dans la sécrétion exocrine, d'où accumulation de mucus ; mais ici en petite quantité en plein massif épithélial.

Enfin dans les grandes nappes muqueuses, on peut observer tous les stades de dégénérescence nécrobiotique des cellules épithéliales généralement isolées.

DEUXIÈME COUPE

La presque totalité de la préparation présente un épais tractus conjonctif collagène-fibroblastique lamellaire avec vacuoles de différentes tailles, généralement très petites ne contenant rien ou simplement des traces de substance colloïde ou muqueuse, pauvres en cellules et noyaux. Le tissu conjonctif est constitué par des fibroblastes adultes, très allongés, très fins avec noyaux filiformes bien colorés. Ces cellules sont séparées les unes des autres par une sorte de ciment, la substance collagène plus ou moins abondante. Dans ce tissu conjonctif adulte, on observe des traînées ou des amas d'ordinaire anarchistes, plus ou moins riches en cellules épithéliales du type acineux disposées sans ordre, très atrophiées, mal délimitées les unes des autres, à protoplasme très peu abondant, finement granuleux. Le protoplasme est souvent réduit à une mince collerette autour du noyau. Les noyaux, petits eux-mêmes, sont généralement bien colorés et ovalaires, très souvent polymorphes, sans structure nucléaire.

Certains amas de ces cellules acineuses tendent à se grouper, rappelant vaguement les groupes acineux d'autant mieux que de temps à autre on aperçoit une ébauche de fine lumière à l'intérieur de ces amas cellulaires. En général ces cellules épithéliales sont bien isolées du tissu conjonctif par un encadrement collagène.

On assiste à la séparation de ces éléments épithéliaux du stroma conjonctif interstitiel par la présence de produits muqueux sous forme de gouttelettes interposées entre la cellule et le tissu conjonctif et donnant l'aspect d'une excrétion périphérique rappelant la sécrétion endocrine.

On voit d'ailleurs tous les stades de cette excrétion aboutissant à la formation des vacuoles de différentes tailles dans lesquelles on remarque plongées dans la substance muqueuse, quelques cellules épithéliales isolées ou groupées par des amas discrets. Dans les traînées et amas épithéliaux plongés directement dans le conjonctif, on peut arriver à découvrir quelques produits de sécrétion intracellulaire sous forme d'une fine vacuole, ou bien une tentative de sécrétion exocrine dans les ébauches de lumière acineuse, mais ces constatations sont rares à côté de la sécrétion muqueuse endocrinienne.

OBSERVATION N° 3

(D'Allaines, P. Funck-Brentano et Pavie)

M^{me} B..., âgée de 40 ans, vendeuse, vient consulter dans le service du professeur Lécène, le 10 mai 1928, pour ce qu'elle nomme une « tumeur du sein droit ».

Indolence complète, c'est à l'occasion d'une toilette que l'attention de la malade est attirée vers son sein, dans la partie inféro-externe duquel elle perçoit une no-

dosité. La malade reste deux mois à s'observer elle-même. La nodosité croît assez rapidement, si bien que, lorsque la malade se décide à venir à l'hôpital Saint-Louis, la tumeur est de la dimension d'un œuf de pigeon.

Examen à son entrée dans le service.

Tumeur arrondie, bien limitée, encapsulée, siégeant dans le quadrant inférieur et externe du sein droit.

Tumeur parfaitement mobile, n'adhérant ni à la peau, ni au grand pectoral. Sa mobilisation n'entraîne pas le mamelon.

Pas de ganglion axillaire, pas d'écoulement par le mamelon. La consistance est résistante, kystique. On conclut à un adénome kystique banal.

Opération le 11 mai 1928 (d'Allaine). Incisions arciformes par voie sous-mammaire. Extirpation facile de l'adénome. La pièce est envoyée au laboratoire, où elle est examinée par M. Lécène.

La malade quitte l'hôpital peu après l'opération et vague à ses occupations sans ressentir aucune douleur.

Au début de 1929, elle perçoit une nouvelle tumeur, tout à fait semblable à l'ancienne, sensiblement dans la même région; ce n'est qu'au début de décembre 1929 qu'elle se décide à revenir dans le service.

Examen en décembre 1929 : on perçoit dans le sein droit, au-dessus et en dehors de la cicatrice sous-mammaire absolument normale, une première tumeur, arrondie, dure, dont la limite externe est imprécise. La peau se mobilise mal et se fronce sur sa surface, sa mobilité est bloquée par la contraction du grand pectoral.

Pas d'écoulement par le mamelon qui n'est pas rétracté.

On perçoit en outre, au-dessus, une seconde masse de la dimension d'une noisette, bien limitée. Enfin, dans

l'aisselle, une chaîne ganglionnaire engorgée, dure et indolente, plaquée contre le gril costal.

On conclut à un épithélioma du sein, en faisant des réserves sur la possibilité d'une dégénérescence d'une maladie de Reclus.

Opération le 14 décembre 1929 (Funck-Brentano) : Amputation large du sein droit en sacrifiant les pectoraux, curage de l'aisselle et des nombreux ganglions qu'elle contient.

Suites opératoires normales. La pièce, envoyée au laboratoire, y est examinée par Pavie.

La malade quitte le service le 19 décembre 1929.

Elle est revue le 5 mars 1930. A cette date : Cicatrice absolument normale ; creux de l'aisselle libre ; tous les mouvements du bras sont libres.

L'appétit est bon. La malade mène une vie très active sans se plaindre ni de douleurs, ni d'œdèmes des membres, ni d'amaigrissement.

Examen histologique. — Les coupes des fragments de tumeur prélevés lors de la deuxième intervention montrent qu'ils sont le siège d'un épithéliome mammaire assez polymorphe constitué par des amas pleins ou troués de lumières glanduliformes, par des proliférations intracanaliculaires sous forme de bourgeons compacts et de végétations papillaires, plus ou moins atypiques, enfin par des amas et cordons épithéliaux nageant dans des flaques colloïdes.

Quelques éléments normaux mammaires persistent à côté de formations tumorales : groupes d'acini encerclés de manchons lymphocytaires, canaux excréteurs dilatés enkystés.

Une coloration de l'hématoxyline ou fer-muci-carmin est très instructive : elle met bien le mucus en évidence, dans toutes les zones colloïdes, dans la plupart des lumières glanduliformes, à l'intérieur même de certaines cellules épithéliales sous forme de traînées légères.

Trois grands kystes de conduite excréteurs sont également distendus par le mucus, par contre en dehors des zones colloïdes proprement dites, le stroma ne montre aucune affinité pour le mucicarmine. Il nous a semblé intéressant de revoir les coupes de l'adénome désigné sous le nom de fibro-adénome végétant intra et péricanaliculaire. La prolifération d'un tissu conjonctif jeune et riche en cellules y apparaît prédominante : les revêtements épithéliaux sont étirés et repoussés par des bourgeons qui réalisent cet aspect festonné connu sous le nom de « pylloides ». En quelques points de discrètes végétations papillaires s'arborescent dans la lumière des tubes.

Les épithéliums sont en général unistratifiés. Il n'existe pas d'atypies cellulaires, ni de monstruosité nucléaires ; les mitoses sont exceptionnelles.

On ne saurait porter un diagnostic de malignité sur cette formation, et en tout cas, s'il y avait lieu de faire des réserves, ce ne serait guère sur la possibilité de prolifération du tissu conjonctif.

La coloration des coupes de cet adénome par le mucicarmine ne montre pas de mucus à l'intérieur des éléments épithéliaux ; ils sont parfois bordés au niveau de la lumière des tubes par un mince liseré rouge.

Par contre le stroma conjonctif est presque partout colorable par le mucicarmine, mais d'une façon variable : ce sont les fibrilles conjonctives qui sont au contact même de l'épithélium ou à son voisinage immédiat qui s'imprègnent le plus vivement, au point que, dans certaines zones, tous les faisceaux péricanaliculaires qui se condensent autour de la basale se teignent ainsi en rouge intense. A ce niveau, nous avons recherché sans pouvoir la mettre en évidence, l'intervention de la polarité des cellules épithéliales.

OBSERVATION N° 4 (inédite)

(*Professeur Barthelemy*)

M^{me} V^{ve} R..., 72 ans, souffre depuis de longues années de rhumatismes chroniques déformants.

Elle a remarqué, il y a environ 4 mois, la présence d'une petite « boule » dans son sein gauche. Elle s'est décidée seulement ces jours derniers à en parler à son médecin traitant.

Malgré quelques atteintes de rhumatisme déformant localisées surtout aux épaules et à la hanche droite, la malade a conservé un bon état général. Elle présente dans le quadrant inféro-externe du sein gauche, une tumeur dure, bosselée, indolore, de la grosseur d'un œuf de pigeon. Elle est indépendante du mamelon, mais à son niveau la peau présente le phénomène de la peau d'orange. L'aponévrose du grand pectoral n'est pas adhérent.

Au sommet du creux axillaire on perçoit de petites masses ganglionnaires dures, bien mobiles. Il n'y a aucun trouble circulatoire, ni douloureux.

En un mot il s'agit d'un cas type de squirre du sein tel qu'on le rencontre habituellement chez les femmes âgées.

L'intervention radicale par amputation du sein et curage de l'aisselle est immédiatement proposée, acceptée et pratiquée dès le lendemain (12 juillet 1932).

L'opération est effectuée sous anesthésie générale au mélange de Schleich, suivant la technique classique :

Incisions en raquette. Ablation en un temps de la glande, des muscles pectoraux et de tout le tissu cellulograisieux de l'aisselle dans lequel sont plongés les ganglions très durs, mais peu nombreux et peu volumineux.

Suture complète sans drainage.

La malade quitte la maison de santé le dixième jour complètement guérie.

Après guérison, les séances de radiothérapie profonde ont été pratiquée au centre anticancéreux sous la direction de M. le Professeur Hoche.

A la date du 6 février 1933 la guérison s'est maintenue complète.

L'examen microscopique fait par M. le Professeur Hoche a révélé un cancer colloïde.

La coupe microscopique présente une coque fibroblastique périphérique assez peu épaisse, à l'intérieur de laquelle sur une certaine étendue, mais pas sur toute sa superficie existe une zone plus ou moins large formée de lymphocytes entassés sans aucune disposition folliculaire, mais assez riche en capillaires lymphatiques, dilatés et gorgés de lymph. De cette coque fibreuse partent des cloisonnements vers l'intérieur, ces mailles conjonctives adultes contenant quelques capillaires sanguins congestionnés, sont généralement minces, souvent même réduites à l'épaisseur de quelques rares fibroblastes.

Dans les champs clairs délimités par ce réseau conjonctif fibroblastique, et de dimensions très variables, quelquefois de superficie assez étendue, on observe une substance amorphe, anhiste, à peine colorée, tantôt floconneuse, tantôt finement granuleuse, tantôt vasculaire, présentant l'aspect de la substance muqueuse. Dans cette substance, à côté de rares leucocytes semés çà et là, on voit des amas bien colorés de cellules épithéliales glandulaires. Ces amas sont de tailles très variables, quelquefois réduits à quelques éléments cellulaires, d'autres fois très grands, très riches en cellules. Ces flots de cellules sont extrêmement abondants, ils sont polymorphes, mais sont tous d'aspect et de constitution histologiques identiques. Ce sont des cellules polymorphes dont on

voit mal les limites, elles paraissent se fusionner entre elles en une masse protoplasmique à tendance basophile, elles n'ont aucune disposition topographique, étant comme entassées sans ordre. Leurs noyaux sont assez gros, ovalaires, laissant généralement bien voir un réseau chromatique et des nucléoles. Beaucoup de noyaux semblent isolés du reste du protoplasme par une auréole très claire, presque transparente, mais le plus fréquemment ce sont des vacuoles souvent de taille assez grande qu'on aperçoit dans les amas cellulaires et entre les cellules qui parfois ébauchent une sorte de revêtement épithélial donnant à ces cavités l'aspect d'un canalicule glandulaire.

Ces pseudo-canalicules sont remplis par la même substance muqueuse que les grands lacs clairs où baignent les formations épithéliales, on y retrouve également quelques leucocytes ou cellules épithéliales libres.

On a, somme toute, l'impression que ces éléments cellulaires ont une sécrétion exocrine et endocrine. Il est des zones où ces amas épithéliaux sont en pleine dégénérescence nécrobiotique avec tous les caractères cellulaires rencontrés dans cette dégénérescence. Enfin certains amas cellulaires néoplasiques s'infiltrant dans la zone lymphoïde périphérique et s'en isolent par une couronne de substance muqueuse plus ou moins abondante et identique à celle rencontrée dans le reste de la tumeur.

OBSERVATION N° 5 (inédite)

(*Docteur Colson*)

Epithélioma endocrinien muqueux.

Néo des deux seins ulcéré à droite, non ulcéré à gauche.

Début : juillet 1929. Ablation sein droit et ganglions dans l'aisselle.

Août 1929 : ablation sein gauche ; adhérences de la tumeur au deuxième cartilage sterno-costal gauche. Résection de ce cartilage.

Suites normales, jusqu'en fin 1930 ; récidence dans le cartilage sterno-costal gauche. Evolution lente.

Décès par néo du poumon en novembre 1932.

Examen histopathologique :

Au milieu du tissu conjonctif lâche ou fibroblastique ou adipeux existent de vastes zones claires néoplasiques généralement enkystées par un encadrement assez large de tissu dense fibroblastique et surtout collagène, quelquefois légèrement infiltré par place de leucocytes.

L'intérieur de ces zones claires tranchant sur la coupe est comblé de substance muqueuse généralement anhiste, quelquefois vaguement lamellaire ou en fins réseaux, flous. Dans cette substance muqueuse se trouvent semés çà et là sans ordre de très nombreux nids cellulaires épithéliaux soit en amas de forme quelconque, irrégulière, polymorphe, soit en traînées plus ou moins longues et épaisses. Ces amas de cellules épithéliales sont pleins ou le plus souvent percés de une ou plusieurs cavités vacuolaires ou canaliculaires, elles-mêmes remplies par la même substance muqueuse.

A un fort grossissement les cellules formant un amas sont presque toutes altérées ; leur membrane cellulaire est peu visible ou a disparu laissant se fusionner entre eux les protoplasmes, siège eux-mêmes de dégénérescence muqueuse, gonflés, transparents, certains protoplasmes sont légèrement vacuolaires. Les noyaux de ces cellules sont centraux, le plus souvent peu volumineux, ovalaires, quelquefois ronds, ils sont toujours très pâles et ne laissent voir aucune structure nucléaire, ils présentent fréquemment des marques de dégénérescence nécrobiosique avec karyolyse fréquente, plus rarement pycnose. Il existe quelques noyaux en forme de croissant rejetés en périphérie de la cellule par compression par

le produit de sécrétion ou de dégénérescence protoplasmique. Tous ces amas cellulaires sont toujours plongés en pleine substance muqueuse et ainsi isolés de tout tissu conjonctif organisé.

OBSERVATION N° 6

(Delattre et Camelot)

M^{me} D., âgée de 73 ans, vient consulter pour une tumeur du sein. Les renseignements qu'on peut obtenir sont peu précis; elle raconte seulement qu'elle s'est aperçue, il y a plusieurs années, de l'existence dans son sein d'une tumeur, celle-ci s'est rapidement développée dans ces derniers temps et a commencé « à couler », il y a cinq ou six semaines. Elle n'en a jamais souffert, mais depuis un mois environ, elle présente de la fièvre.

A l'examen, la malade a un aspect fatigué.

La langue est un peu sèche, la température axillaire est de 38°.

Le sein gauche est plus que doublé de volume, il existe une tumeur qui occupe toute la glande, allongée dans le sens transversal, irrégulièrement bosselée, ces bosselures sont fluctuantes, quelques-unes ont une coloration brunâtre, indiquant un contenu hématique, la peau n'est pas mobilisable à leur surface.

A la partie interne du sillon sous-mammaire un orifice punctiforme donne issue à un liquide brun sale, le mamelon est intact. La tumeur est encore mobile sur les plans profonds, mais on a l'impression que des adhérences commencent à s'établir avec le grand pectoral.

Dans l'aisselle, un gros ganglion, dur, peu adhérent. Le reste de l'examen est négatif.

Opération le 29 mars. Le sein avec le grand pectoral et la masse ganglionnaire sont enlevés en bloc. Suites

opératoires normales ; la fièvre tombe le jour même de l'intervention.

Microscopiquement, le sein est envahi dans sa totalité par une tumeur creusée de poches kystiques renfermant un liquide hématique, et séparées les unes des autres par des parties fermes.

Celles-ci présentent à la coupe un aspect alvéolaire, elles renferment une multitude de petites cavités contenant une matière gélatineuse claire, qui forme à la surface de la coupe un grand nombre de petites saillies.

L'examen microscopique de la pièce montre une prolifération épithéliale. Les cellules épithéliales sont polymorphes : Les unes sont polygonales, d'autres sont cylindriques, beaucoup ont perdu l'aspect glandulaire ; elles ne sont pas ordonnées en acini, mais en boyaux cellulaires, en cordons pleins. Autour de ces cordons épithéliaux, on note la présence d'une substance interstitielle, amorphe, non figurée, elle se dispose nettement en couches stratifiées, autour de chaque boyau néoplasique ; elle présente toutes les propriétés de la mucine, en particulier elle se colore en rouge par le muci-carmin. Le stroma conjonctif, assez bien développé, forme une sorte de réseau qui partage la préparation comme en un certain nombre de lobules, chacun de ces lobules étant formé par une masse muqueuse au sein de laquelle sont disposés les éléments épithéliaux. La métastase ganglionnaire présente une structure identique : mêmes cellules dispersées de façon semblable, également sécrétantes.

OBSERVATION N° 7

(*Mériel*)

Il s'agit d'une malade de 55 ans, habitant la Côte Pavée, et que nous opérâmes le 12 octobre 1899 avec M. Chalot, dont j'étais alors chef de clinique. La tumeur

avait débuté dix ans auparavant par une petite induration de la peau, à la partie inférieure et interne du sein droit, à cinq centimètres du mamelon resté intact. Il n'avait donné issue à aucun écoulement. Au mois d'avril 1899, l'induration primitive de la peau s'était rapidement accrue, s'était ulcérée et avait laissé sortir de plusieurs petites cavités kystiques ulcérées comme une sorte de môle hydotiforme jaunâtre. Au moment où nous vîmes la malade, la tumeur s'était épanouie en chou-fleur, à travers une vaste perforation de la peau. Cette masse avait le volume des deux poings, présentant des lobulations à sa surface, un peu aplatie d'avant en arrière et saignant facilement par ses bourgeons charnus.

Sur les bords inférieurs du grand pectoral, on trouvait deux petits ganglions, non adhérents. La malade était arrivée à un degré extrême d'anémie.

Chalot porta le diagnostic clinique de systo-sarcome-végétant. Nous l'opérâmes le 12 octobre par une large ablation en bloc, avec évidemment de l'aisselle, mais sans ablation de pectoraux, car le Halsted n'était pas encore bien connu.

A la coupe microscopique de la pièce, on vit que la tumeur était formée dans sa masse basale d'un grand nombre de cavités kystiques, remplie d'une gelée jaunâtre, quasi-fibrineuse, solidifiée et limitée par des travées fibreuses, blanchâtres, qui s'entre-croisaient en tous sens. La partie exubérante de la tumeur était divisée en lobules ou cotylédons kystiques et remplies de mêmes moules gélatineux, allongés, qu'au centre de la masse. Dans leurs intervalles se voyaient quelques débris gélatineux, çà et là on constatait des points ou des plaques hémorragiques. Donc à l'œil nu, à première vue, on pourrait penser à du sarcome polykystique à contenu gélatineux.

L'examen histologique, fait dans le laboratoire du pro-

fesseur Herrmann, montre qu'il s'agissait d'épithélioma colloïde, je n'ai pas là-dessus de plus grande précision histologique.

Quoi qu'il en soit, il s'agit d'une variété rare de cancer du sein.

OBSERVATION N° 8

(*Tapie*)

M^{me} X..., âgée d'environ quarante ans. La malade avait présenté un écoulement sanglant dans le mamelon.

En divisant le sein du mamelon vers les parties profondes, on aperçoit une masse gélatiniforme tremblotante, qui éveille l'idée du myxome et qui occupe tout l'espace séparant le mamelon du muscle pectoral. Cette masse est entourée d'un tissu néoplasique blanchâtre, assez ferme, non encapsulé, au contact immédiat de la graisse ambiante.

Des fragments ont été prélevés pour les coupes :

- 1° En plein tissu néoplasique blanchâtre;
- 2° Dans la zone voisine de la masse gélatiniforme ;
- 3° En pleine masse colloïde.

1° Tissu néoplasique. — L'examen nous montre un cancer alvéolaire typique : stroma fibreux circonscrivant des alvéoles remplies de cellules épithélioïdes.

2° Dans la zone mixte apparaissent les premiers signes d'une dégénérescence colloïde. Cette dégénérescence semble débiter par le stroma, dont la trame se dissocie en un tissu fibrillaire, noyé dans une substance muqueuse ou colloïde. Les blocs cellulaires épithélioïdes ne tardent pas eux-mêmes à devenir moins distincts, la substance colloïde éloigne et dissocie les cellules et, bientôt, stroma et cellules sont entièrement inondés par cette substance claire qui les rend presque invisibles.

La dégénérescence muqueuse ou colloïde infiltre tous les éléments.

3° La substance colloïde représente un tissu fibrillaire délié en pleine dégénérescence.

Nous sommes donc en présence d'un cancer en dégénérescence colloïde du sein. Cette dégénérescence s'observe rarement dans la mamelle, elle est beaucoup plus commune dans les néoplasmes malins des voies digestives et en général, dans les régions recouvertes à l'état normal d'un épithélium qui sécrète du mucus.

CONCLUSION

Le cancer colloïde du sein est une variété de tumeur maligne très rare. Elle ne s'observe que dans environ 1 à 2 pour 100 des cas.

L'étude histopathologique révèle l'existence de groupes de cellules dissociées, parfois en pleine dégénérescence, d'autres fois moins touchées et avec des boules de sécrétion dans leur protoplasma, des fibres conjonctives, fines, gonflées, imbibées de mucus, le tout baignant dans une substance muqueuse qui se colore fortement en rouge par le mucicarmin.

Les opinions des auteurs sur la provenance de cette substance colloïde sont divergentes.

La plupart des auteurs pensent que le mucus est d'origine cellulaire, soit par dégénérescence des cellules, soit par la sécrétion.

D'autres pensent que cette substance serait d'origine conjonctive, par dégénérescence des fibres du stroma.

Quant à nous, l'origine cellulaire secrétante est la plus vraisemblable.

Le diagnostic absolu du cancer colloïde du sein n'est possible que par une biopsie, mais l'ensemble des signes cliniques peut justifier un diagnostic assez précoce.

L'évolution clinique de cette tumeur est généralement lente et présente des caractères de bénignité.

Le pronostic du cancer colloïde n'est pas si mauvais que pour les autres épithéliomas et ce caractère semble en rapport direct avec l'activité sécrétoire des cellules néoplasiques.

Vu :
Nancy, le 11 Juillet 1933.
Le Président de Thèse,
HOCHÉ.

Vu et approuvé :
Nancy, le 12 Juillet 1933.
P. le Doyen de la Faculté de Médecine,
L'Assesseur,
R. COLLIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Nancy, le 13 Juillet 1933.
Le Recteur de l'Académie,
L. BRUNTZ,
Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- D'ALLAINES, BRENTANO et PAVIE. — Epithélioma colloïde du sein survenu 18 mois après l'ablation d'un adénome à stroma mucî-carminophile (Ann. d'anat. path., 7 : 357-360, mars 1930).
- BAUMGARTNER (Amédée). — Maladie de la mamelle (in Dentu et Delbet, Nouveau traité de chirurgie clinique et opératoire, t. XXIII, p. 224, 264).
- BINET. — Des interventions chirurgicales dans les tumeurs du sein (Revue médicale de l'Est, 1^{er} et 15 octobre 1931).
- BRINDEJONC. — Etude sur quelques carcinomes colloïdes de la mamelle (Thèse de Paris, 1890-1891).
- BURGAUD et CALDAGUES. — Epithélioma colloïde du sein (Bull. et Mém. Soc. anat. de Paris, 1907, LXXXII, p. 49).
- CORNIL et RANVIER. — Epithéliome muqueux ou colloïde. (Manuel d'Histologie pathologique, p. 69).
- DELATTRE et COMELAT. — Deux cas de cancer colloïde du sein (Journal des Sc. Méd. de Lille, 20 mai 1928).
- DELBET et HERRENSCHMIDT. — Epithélioma kystique mucoïde du sein (Bull. de l'Ass. française pour l'étude du cancer).
- DELBET et MENDARO. — Epithéliomas mammaires sécrétants (Presse méd., 25 avril 1925, p. 553).
— Les cancers du sein (Edit. Masson, 1927).
- DUPLAY et RECLUS. — Traité de Chirurgie (Art. mamelle, t. VI).
- GAABE. — Beitr. zur klin. Chir., 1908 Bd LX, p. 760.

- LANGE. — Der Gallertkrebs der Brüstdruse (Beitrage zur klinischen chirurgie, vol. 16, 1896).
- LECÈNE. — Les diagnostics anatomo cliniques, tome I Lésions du sein (Edit. Masson).
- LETULLE (Maurice). — Traité d'anatomie pathologique.
- LORRAIN. — Cancer colloïde du sein (Bull. et Mém. Soc. anat. de Paris, 1912, LXXXVII, p. 151).
- MASSON. — Diagnostics de laboratoire (Tumeurs, diagnostics histologiques, Paris, 1923).
- Polarité cellulaire et structure des tumeurs paradoxales (Bull. de l'Ass. française pour l'étude du cancer, juin 1922, n° 6, p. 343).
- MAUTÉ et DANIEL. — Cancer colloïde du sein (Bull. et Mém. Soc. anat. de Paris, 1904, LXXIX, p. 539-544).
- MENETRIER. — Epithéliome mucoïde (in Brouardel et Gilbert, Nouveau traité de Médecine, tome XIII bis, page 625).
- MÉRIEL. — Un cas de cancer colloïde du sein (Arch. de Méd. de Toulouse, 1912, XIX, p. 121).
- NABIAS (de). — Traitement par le radium de quelques néoplasmes (Edit. Chachin, 1927).
- ROUSSY (Gustave) et LEROUX. — Anatomie path. du cancer, pages 181 et 194 (in Nouveau traité de Médecine de Widal et Roger, tome V).
- SAPOTCHINSKA. — Uber Gallertkrebs der Brüstdruse (Thèse de Giessen, 1913).
- SOTERO DEL RIO. — Sur les épithéliomas dits colloïdes du sein (Ann. d'anatomie path., mars 1927, n° 3).
- TAPIE. — Cancer colloïde du sein (Arch. méd. de Toulouse, XIX, p. 117).
- WALTER. — Cancer colloïde du sein (Arch. méd. de Toulouse, XIX, p. 117).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
ETIOLOGIE	13
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	15
PATHOGÉNIE	22
SYMPTOMATOLOGIE	40
EVOLUTION	44
PRONOSTIC	46
DIAGNOSTIC	47
TRAITEMENT	49
OBSERVATIONS	50
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	71
